

**Résistance aux bêta-lactamines
chez les entérobactéries.
Impact des nouvelles
concentrations critiques**

Jérôme ROBERT
Bactériologie-Hygiène
UPMC - Paris 6
Pour le CS de l'ONERBA



Toulouse

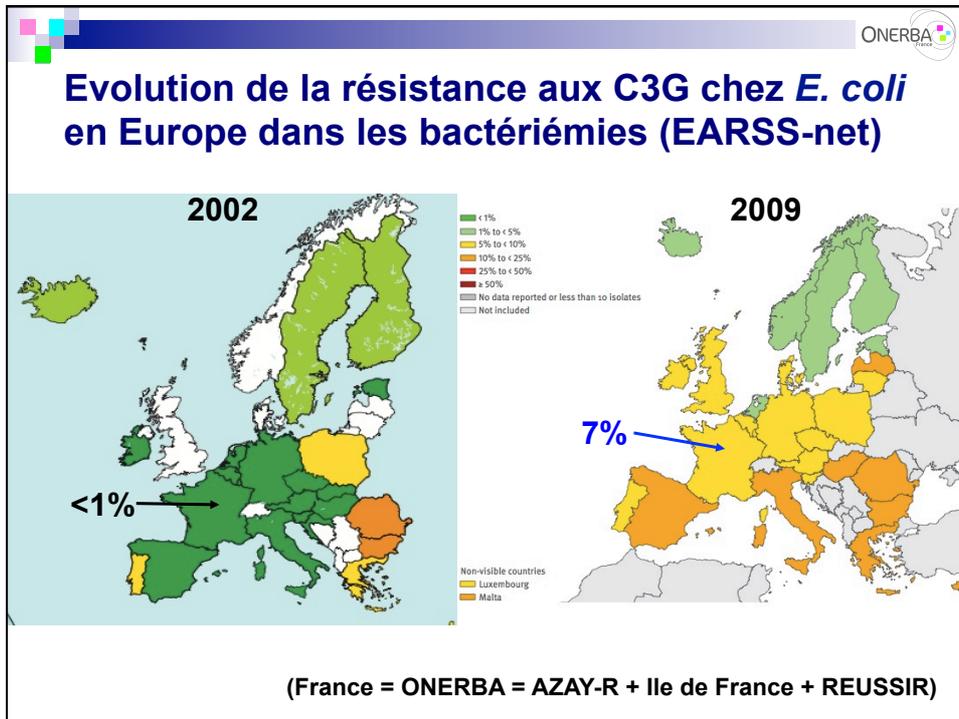
JNI

12^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie



Déclaration de conflits d'intérêts de 2009 à 2011
Jérôme ROBERT

- Intervenant au titre d'orateur :
 - laboratoire bioMérieux



ONERBA

Surveillance de la résistance bactérienne aux ATB en Europe

- EARSS-net
 - Même méthodologie
 - Bactériémies, souches invasives
 - Même définition de la résistance ...

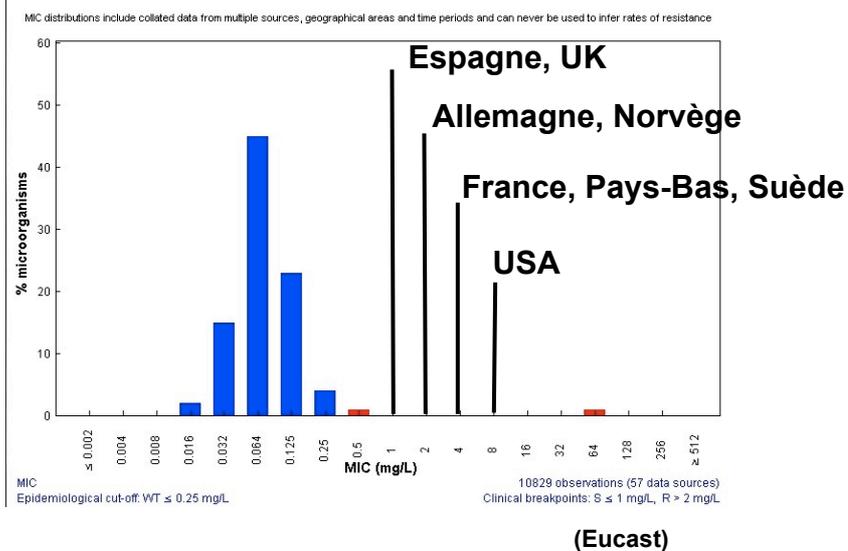
=> Exemple des céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G)

Comparaison des concentrations critiques (CMI mg/l) en 2005 pour les entérobactéries

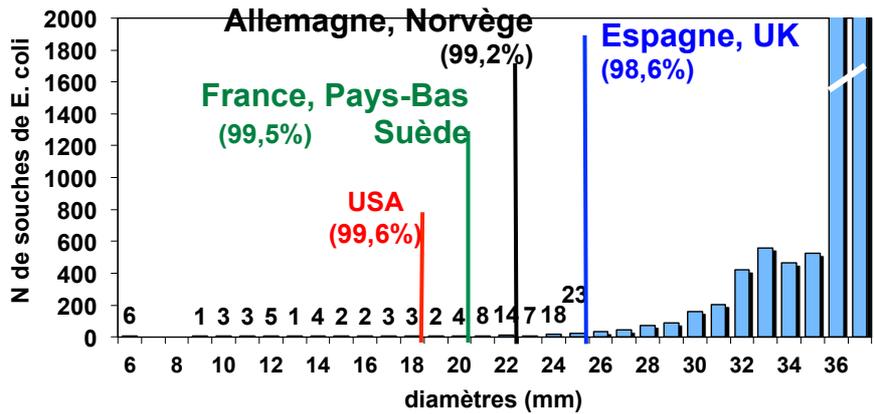
PAYS	Céfotaxime		Ceftazidime	
	S (\leq)	R (>)	S (\leq)	R (>)
USA	8	64	8	32
UK	1	2	2	4
France	4	32	4	32
Pays Bas	4	16	4	16
Allemagne	2	8	4	32
Espagne	1	8	1	8
Norvège	2	16	2	16
Suède	4	32	4	16

Paterson, D. L. et al. 2005. Clin. Microbiol. Rev. 18(4):657-686

Distribution des diamètres d'inhibition du céfotaxime / *E. coli* sauvage

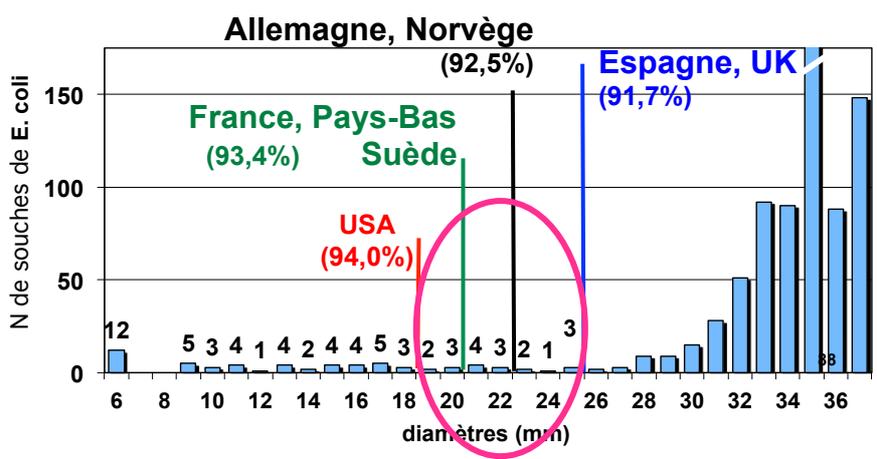


Distribution des diamètres d'inhibition du céfotaxime / *E. coli* (7708 souches en 2002)



(Réseau REUSSIR, 2002)

Distribution des diamètres d'inhibition du céfotaxime / *E. coli* (786 souches en 2010)



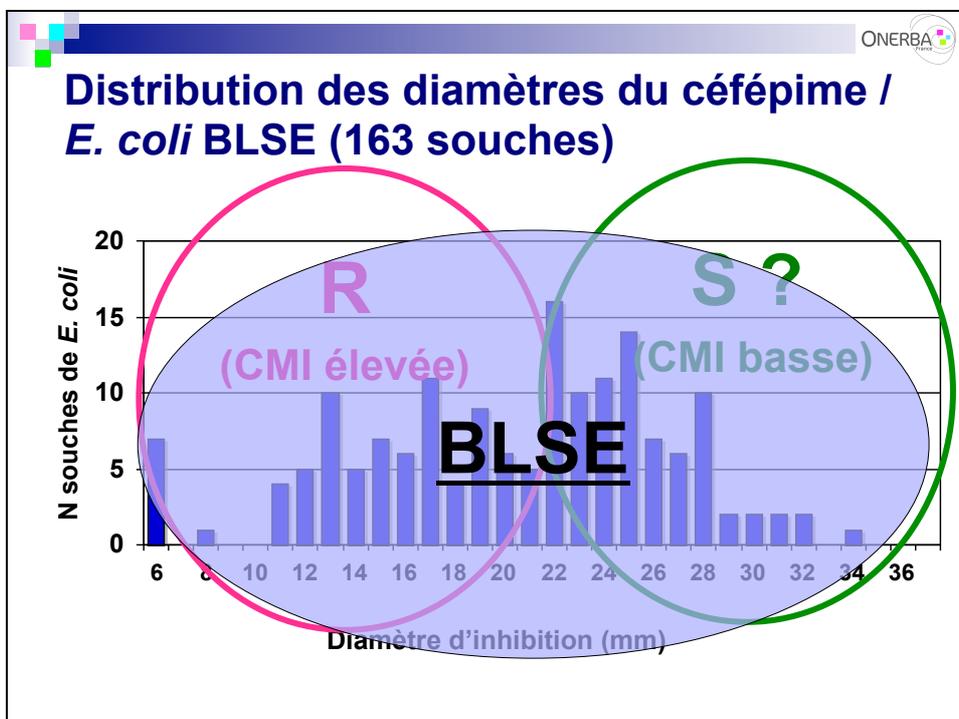
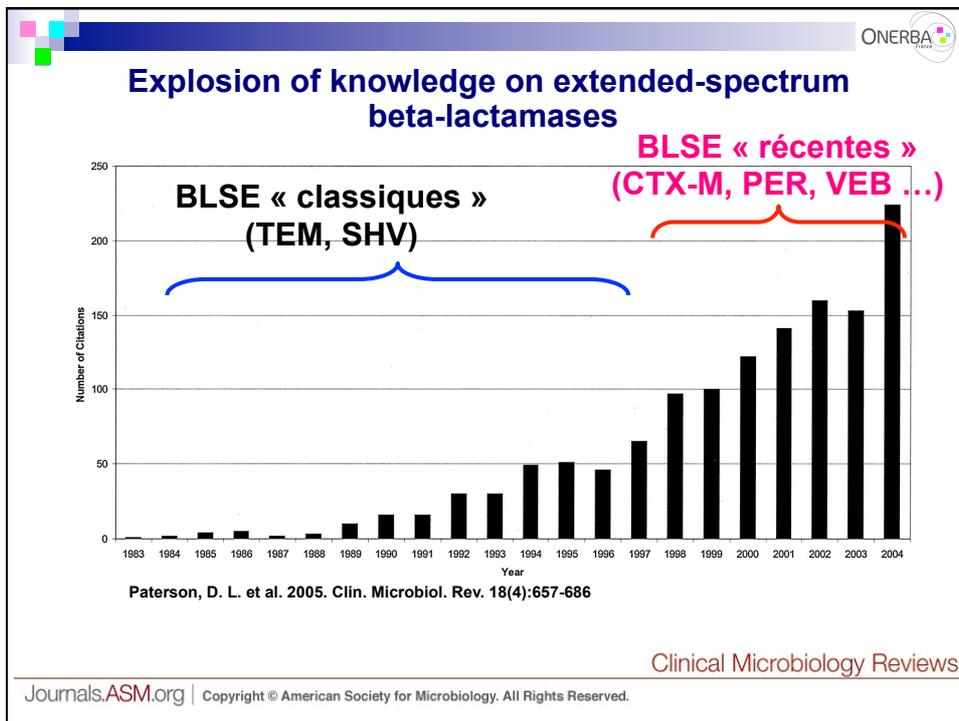
(Réseau AZAY, 2010)

EUCAST : harmonisation des concentrations critiques en Europe

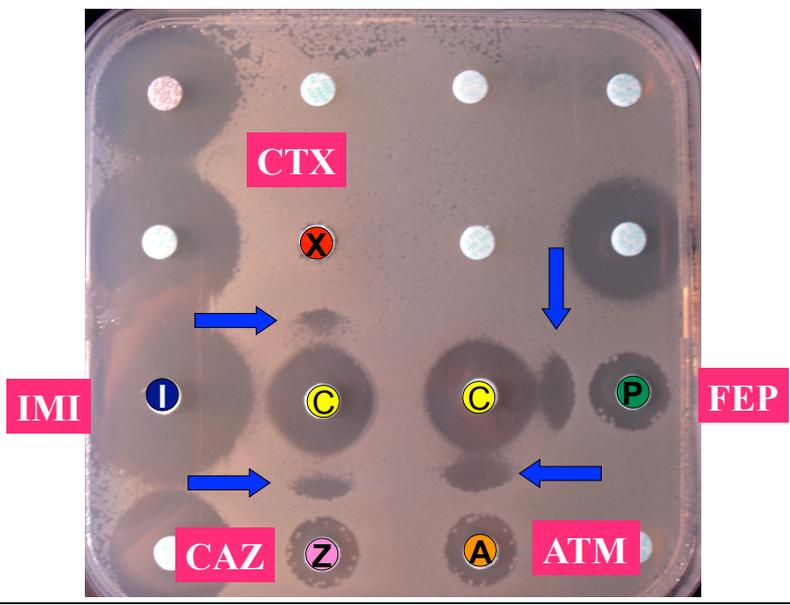
- Basée sur
 - Microbiologie (distribution CMI)
 - Pharmacocinétique / Pharmacodynamie
 - Thérapeutique
 - Modélisation (Monte Carlo simulation)
- A partir de 2009

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Focus sur C3G et BLSE



Escherichia coli CTX-M 27



Les nouvelles concentrations critiques - entérobactéries et C3G

Antibiotique	2005		2008-2011	
	<u>CMI</u>	<u>Dia</u>	<u>CMI</u>	<u>Dia</u>
	S - R	S - R	S - R	S - R
Céfotaxime	≤4 - >32	≥21 - <15	≤1 - >2	≥26 - <23
Ceftazidime	≤4 - >32	≥21 - <15	≤1 - >4	≥26 - <21
Céfépime	≤4 - >32	≥21 - <15	≤1 - >4	≥24 - <21
(Aztréonam)	≤4 - >32	≥23 - <17	≤1 - >8	≥27 - <21

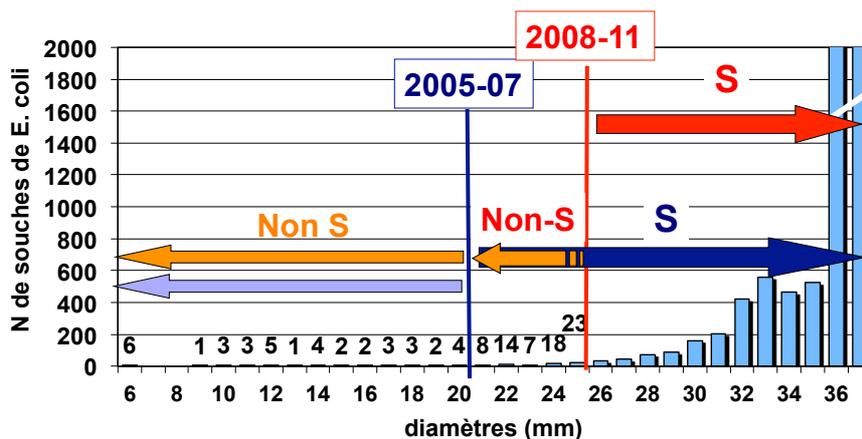
(Eucast et CA-SFM)

Les nouvelles concentrations critiques - entérobactéries et C3G

Antibiotique	2005		2008-2011	
	CMI	Dia	CMI	Dia
	S - R	S - R	S - R	S - R
Céfotaxime	≤4 - >32	≥21 - <15	≤1 - >2	≥26 - <23
Ceftazidime	≤4 - >32	≥21 - <15	≤1 - >4	≥26 - <21
Céfépime	≤4 - >32	≥21 - <15	≤1 - >4	≥24 - <21
(Aztréonam)	≤4 - >32	≥23 - <17	≤1 - >8	≥27 - <21

(Eucast)

Distribution des diamètres d'inhibition du céfotaxime / *E. coli* (7708 souches)



(Réseau REUSSIR, 2002)

Critères d'interprétation de l'antibiogramme pour le diagnostic de BLSE

■ 2005-2007 et 2008-2010

- Synergie Ac. clavulanique / C3G ou ATM
=> BLSE
=> interpréter « I » si « S » à une C3G/ATM

Critères d'interprétation de l'antibiogramme

2005-2007 et 2008-2010



Proteus mirabilis producteur de CTX-M1

Bruts

« I » CTX

« S » CAZ, FEP, ATM

Interprétés 2005-2010

« I » CTX

« I » CAZ, FEP, ATM

(J. Robert 2008)

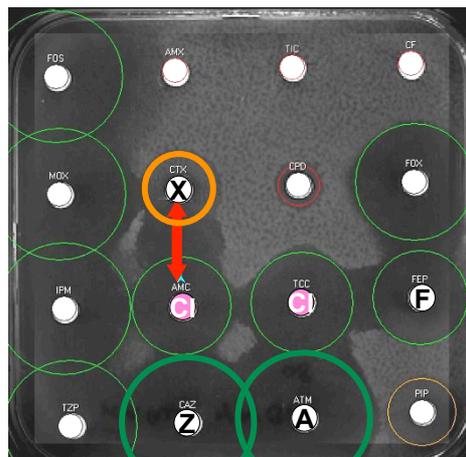
Critères d'interprétation de l'antibiogramme

■ 2011

- Nouvelles concentrations critiques
- Catégorisation clinique « directe » des souches produisant des BLSE
=> pas d'interprétation supplémentaire pour des raisons cliniques même s'il existe une « image » de synergie et que la souche à un diamètre / CMI qui la classe dans la catégorie SENSIBLE
- MAIS
recherche BLSE indispensable pour autres raisons que cliniques
 - Épidémiologie (surveillance)
 - Hygiène => isolement

Critères d'interprétation de l'antibiogramme

2005-2007 et 2008-2010



Proteus mirabilis producteur de CTX-M1

Bruts

« I » CTX

« S » CAZ, FEP, ATM

Interprétés 2005-2010

« I » CTX

« I » CAZ, FEP, ATM

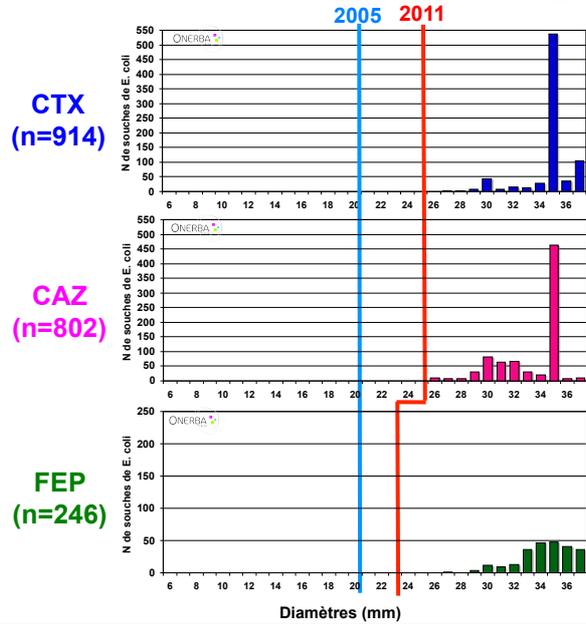
Critères 2011

« I » CTX

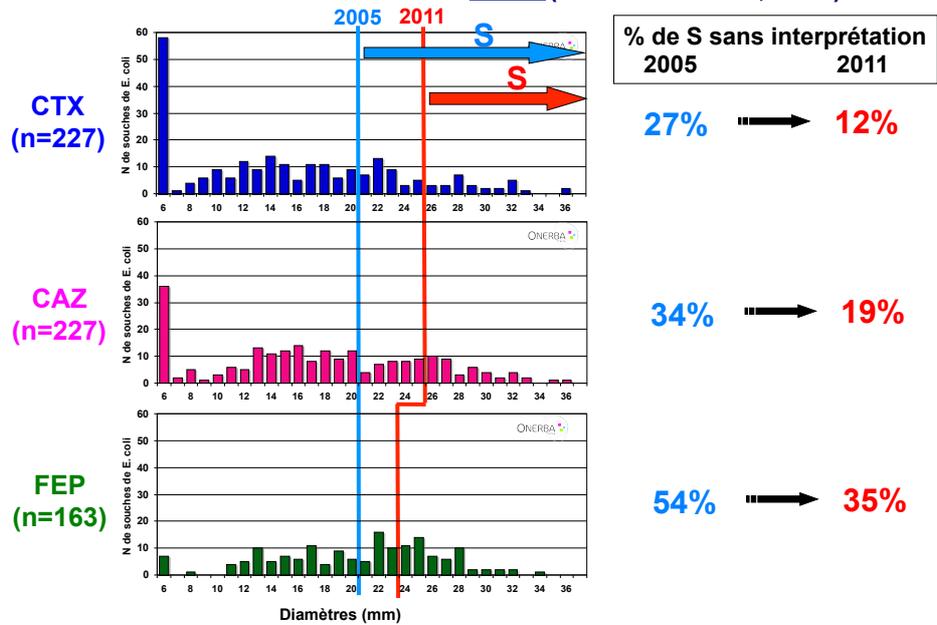
« S » CAZ, FEP, ATM

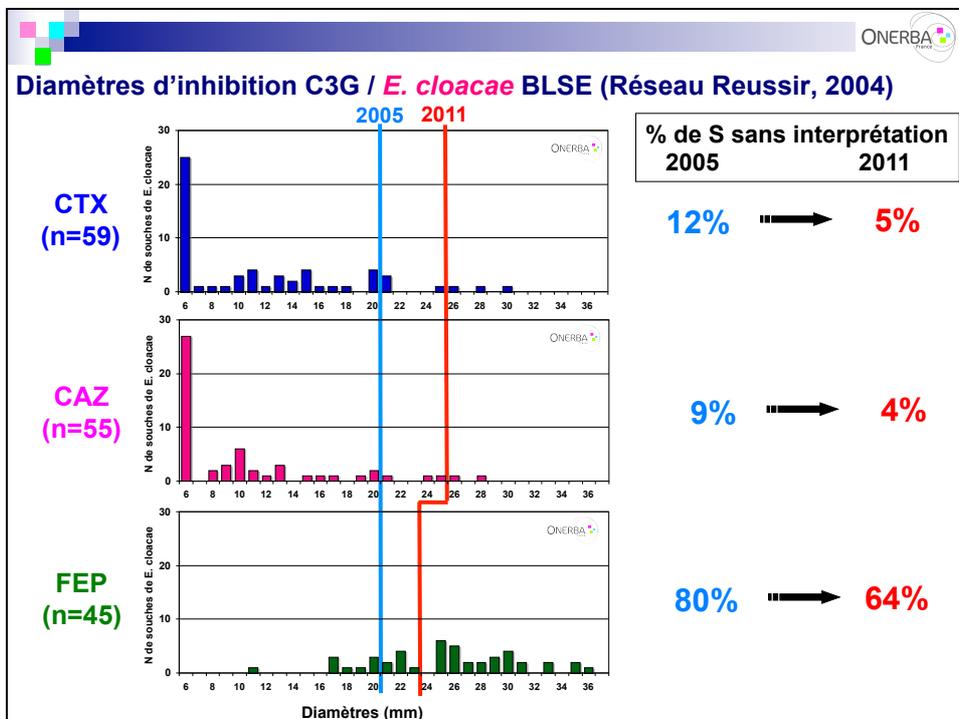
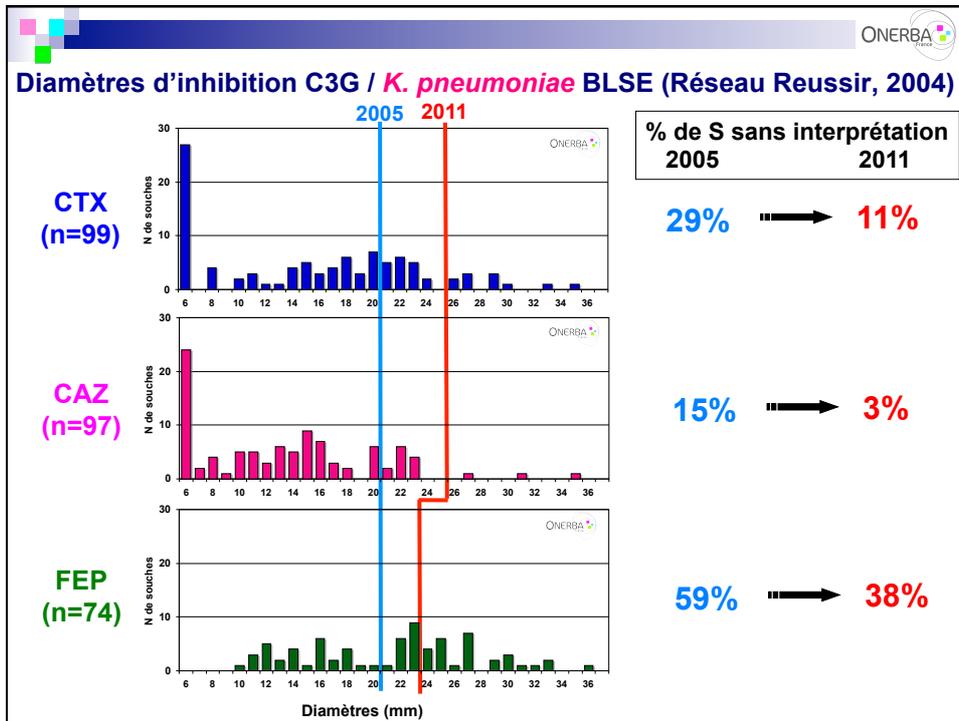
(J. Robert 2008)

Diamètres d'inhibition C3G / *E. coli* sauvage (Réseau AZAY, 2010)

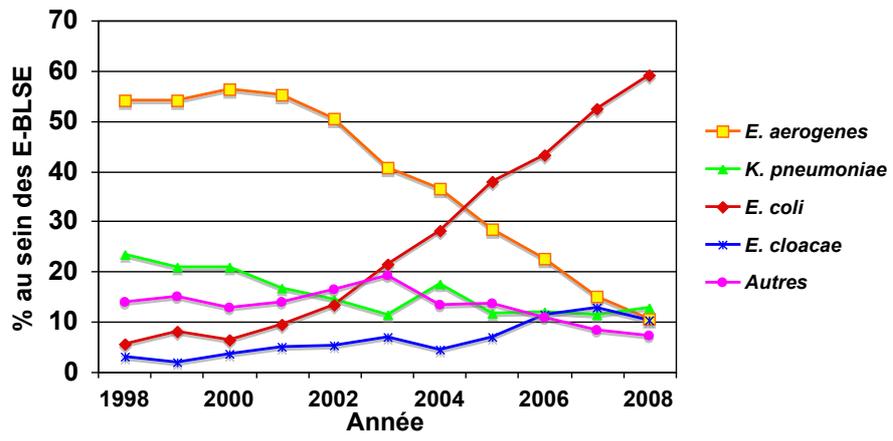


Diamètres d'inhibition C3G / *E. coli* BLSE (Réseau Reussir, 2004)



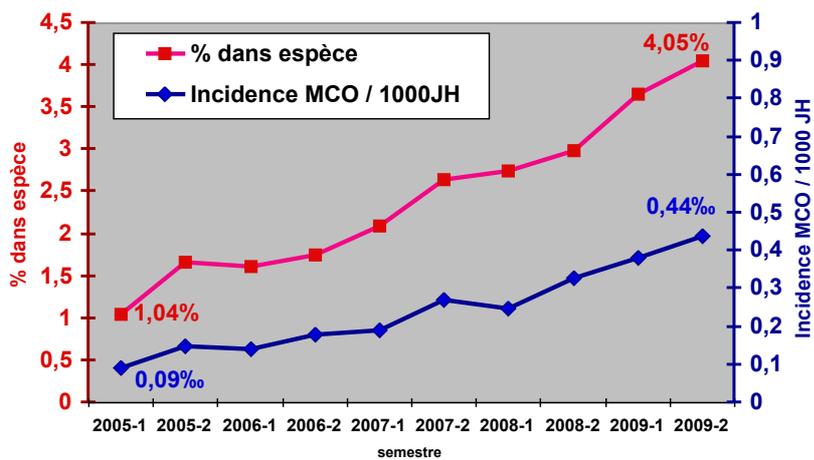


Répartition relative (%) des espèces d'entérobactéries productrices de BLSE



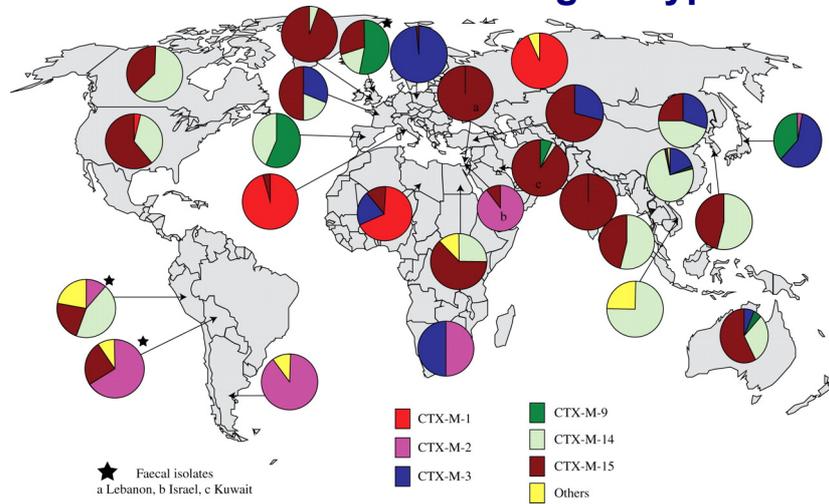
Réseau CCLIN-Paris-Nord

E. coli BLSE : proportion et taux d'incidence



Réseau Nord-Pas-de-Calais

Global distribution of CTX-M genotypes

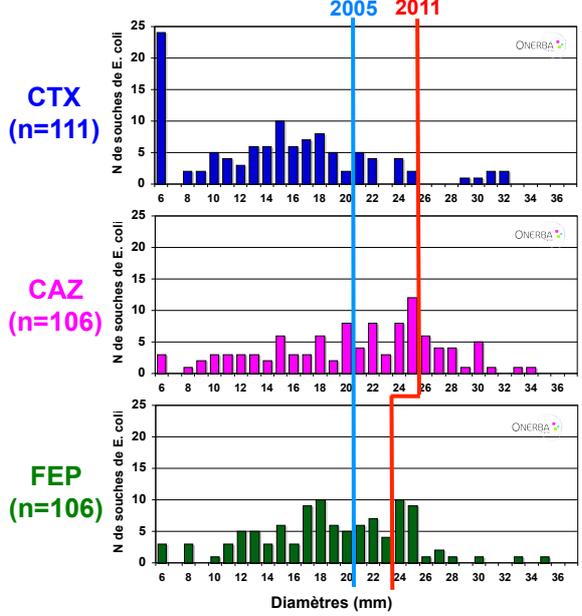


Hawkey P M , Jones A M J. *Antimicrob. Chemother.* 2009;64:13-110

© The Author 2009. Published by Oxford University Press on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org

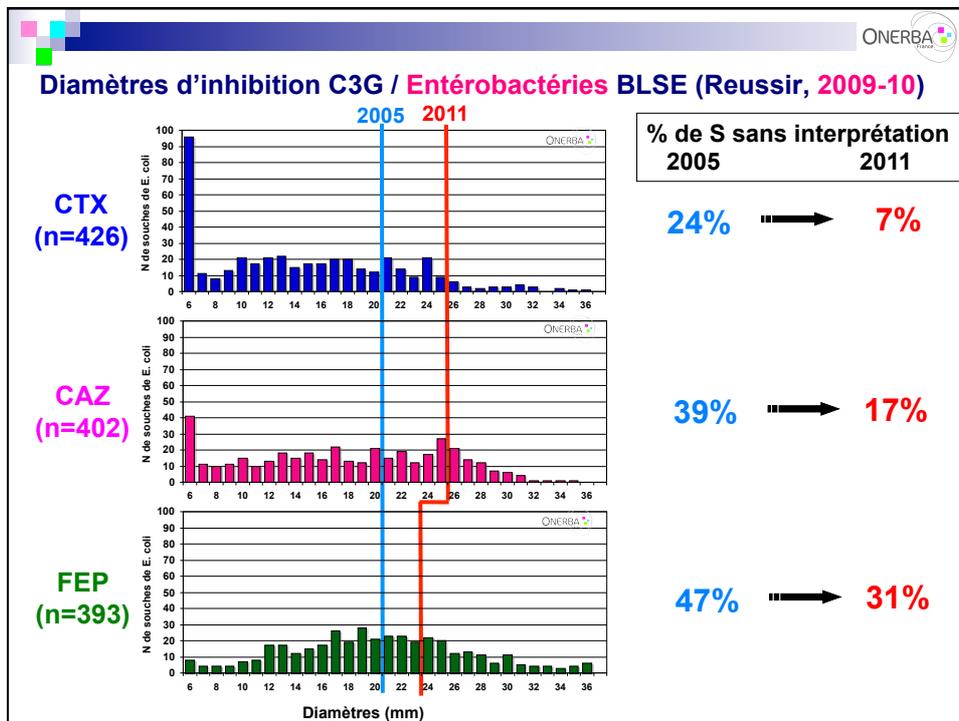
Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Diamètres d'inhibition C3G / *E. coli* BLSE (Reussir, 2010)



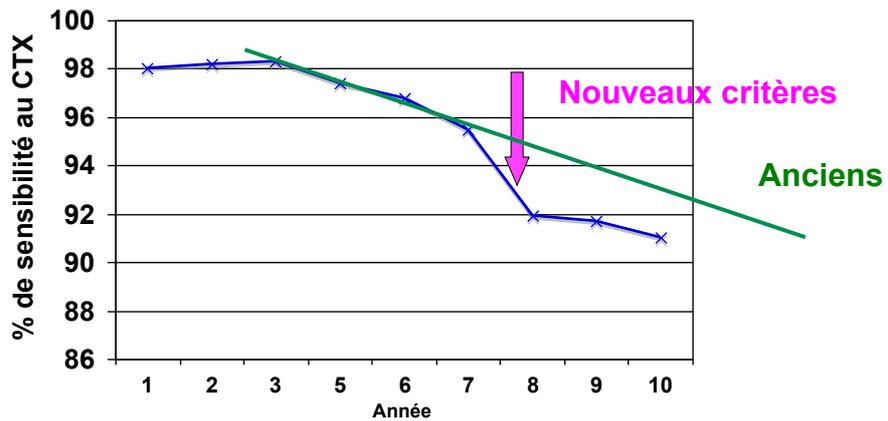
% de S sans interprétation

2005	2011
19%	5%
55%	22%
42%	26%



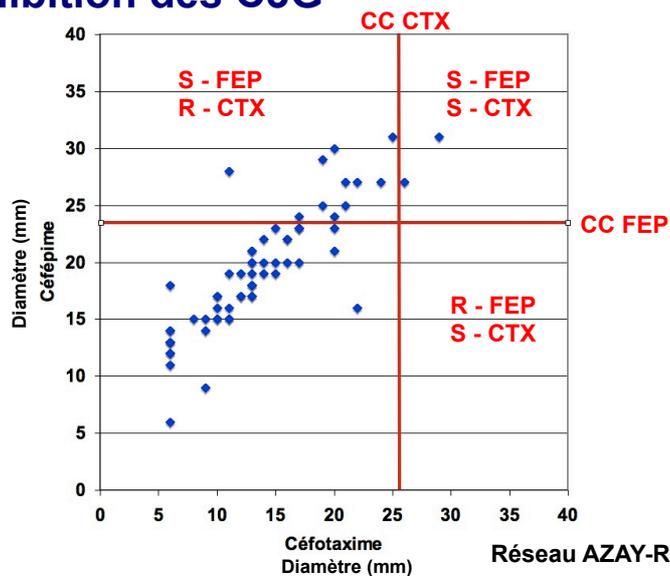
- ONERBA
- ### Nouvelles concentrations critiques et critères 2011 : bilan
- Une proportion variable de souches d'entérobactéries BLSE
 - autrefois caractérisée « I » aux C3G
 - resteront maintenant classées « S » aux C3G
 - ++ avec céfépime

Evolution de la sensibilité de *E. coli* au céfotaxime selon les critères utilisés



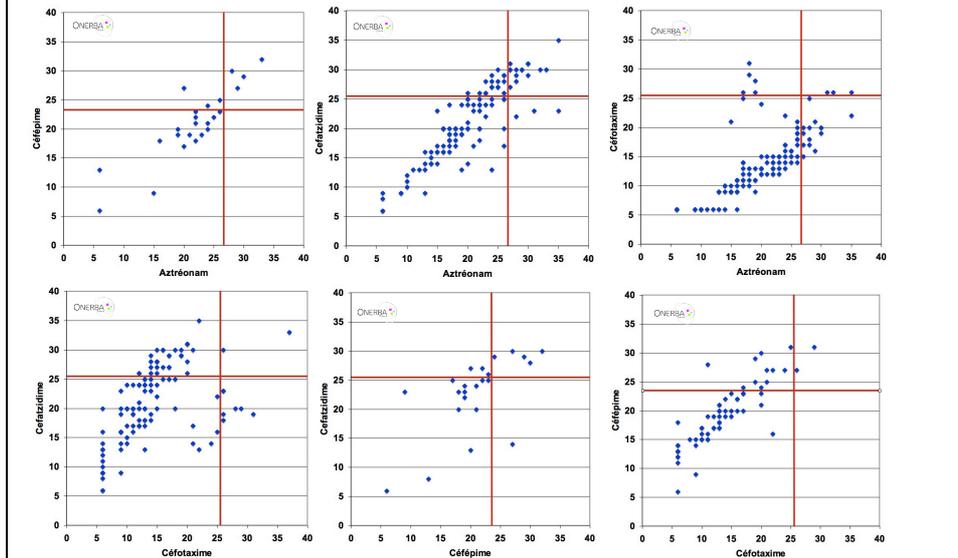
Réseau AZAY-Résistance

E. coli BLSE : corrélation des diamètres d'inhibition des C3G



Réseau AZAY-Résistance

***E. coli* BLSE : corrélation des diamètres d'inhibition des C3G**



Sensibilité (%) de *E. coli* BLSE à une C3G quand Résistante à une autre

	Si la souche BLSE est			
Alors	CTX-R	CAZ-R	FEP-R	ATM-R
CTX-S	-	11,1	0	3,9
CAZ-S	32,5	-	20,0	19,7
FEP-S	16,2	0	-	16,8
ATM-S	14,3	3,2	0	-

Réseau AZAY-Résistance 2010

Sensibilité (%) de *E. coli* BLSE à plusieurs C3G

		Une souche BLSE est			
et		CTX-S	CAZ-S	FEP-S	ATM-S
CTX-S		-	1,7	7,8	3,5
CAZ-S		3,3	-	28,3	14,3
FEP-S		2,6	5,5	-	12,8
ATM-S		3,3	19,6	25,3	-

Réseau AZAY-Résistance 2010

Conclusion

- Les modifications des critères d'interprétation de la résistance aux C3G
 - Facilitent les comparaisons européennes
 - Laissent dans la catégorie « S » des souches BLSE auparavant rendues « I »
 - => **peut-on traiter les malades graves avec succès ??**
 - Ne mettent pas les C3G sur le même plan vis à vis des souches BLSE
 - => **tester toutes les C3G et monobactam pour aider le clinicien ?**